

*А.Г. Байда<sup>1,2.</sup>, А.С. Федулов<sup>2.</sup>, М.Ф. Минзер<sup>3.</sup>, Е.Е. Черныш<sup>3</sup>*

## **Влияние препарата «Лейкладин» на вызванные потенциалы у больных с рассеянным склерозом**

*1УЗ «9-я городская клиническая больница» г.Минска,*

*2 УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

*3 Минский консультационно-диагностический центр*

Рассеянный склероз (РС) - одно из наиболее распространённых и тяжёлых заболеваний центральной нервной системы. В статье представлены изменения в неврологическом статусе и динамика вызванных потенциалов (ВП) различных модальностей у больных РС, в комплекс лечения которых был включен препарат «Лейкладин». Результаты проведенного исследования показывают, что при применении препарата «Лейкладин» у больных РС после курса терапии отмечается положительная динамика по различным модальностям ВП и по шкалам Куртцке и EDSS.

Ключевые слова: рассеянный склероз, вызванные потенциалы, препарат «Лейкладин».

Рассеянный склероз (РС) – одно из наиболее распространённых и тяжёлых заболеваний центральной нервной системы. В мире насчитывается около 2 миллионов больных с данной патологией, большинство из которых составляют люди молодого трудоспособного возраста [4]. РС – хроническое, демиелинизирующее, мультифакториальное, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. Течение, выраженность и направленность заболевания во многом определяется взаимоотношением патологических и саногенетических реакций в иммунной системе, ее взаимодействием с эндокринной системой и во многом зависит от структурно-функциональной полноценности нервной системы. Развивающийся иммунопатологический процесс при рассеянном склерозе является гетерогенным, как по характеру, так и по течению. Наиболее вероятной причиной заболевания является сочетание генетических факторов и факторов внешней среды, чаще вирусов [6].

В последние годы достигнут существенный прогресс в плане терапии РС, модифицирующей течение заболевания. К настоящему времени разработаны препараты, основным действием которых является регуляция иммунного ответа: подавление продукции провоспалительных и стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов активированными иммунокомпетентными клетками. К ним относятся препараты: интерферон-β-1b (бетаферон), интерферон-β-1a (авонекс, ребиф), глатирамер ацетат (копаксон) [5]. Лечение этими препаратами предполагает непрерывное их применение в течение многих лет, кроме того, эти препараты не зарегистрированы для лечения РС в Республике Беларусь. Одним из препаратов для клинического применения у больных РС в Республике Беларусь является «Лейкладин» (2-хлор-2'-

дезоксаденозин, международное непатентованное название - кладрибин, CDA) . Благодаря своей химической структуре «Лейклагин» имеет устойчивость к действию аденозиндезаминазы, что позволяет ему проявлять высокую активность против лейкозов лимфоидного и миелоидного ряда. При проведении доклинических и клинических исследований было выявлено: 1) наличие у него выраженных иммуноподавляющих свойств, обусловленных прежде всего селективным и пролонгированным влиянием на Т-лимфоциты; 2) благоприятный терапевтический профиль токсичности этого соединения сравнительно с другими лимфоцитолитическими агентами; 3) документирование стабилизации неврологического статуса больных с хроническим прогрессирующим РС сравнительно с лицами, получавшими плацебо, при двойном слепом клиническом испытании зарубежного аналога [2, 7, 9, 10].

Целью исследования: определение динамики вызванных потенциалов (ВП) различных модальностей у больных РС, в комплекс лечения которых был включен препарат «Лейклагин».

Материал и методы исследования

В исследование было включено 20 больных с верифицированным диагнозом РС согласно диагностическим критериям заболевания по Mc Donald с соавторами (2005) [8]. В основную группу (ОГ), получавших препарат «Лейклагин» по схеме 0.05 мг/кг подкожно 10 инъекций два курса с интервалом 2-4 месяца было включено 9 пациентов (6 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 29 до 44 лет. В контрольную группу (КГ), получавших антиоксидантную, нейропротекторную, метаболическую терапию, включено 11 человек (6 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 20 до 51 года. Клинико-демографические параметры, выраженность неврологического дефицита в обеих группах существенно не отличались. Всем этим пациентам дважды, до начала курса терапии и после него через 1-2 месяца, проводились оценка функциональных систем по Куртцке и по расширенной шкале инвалидизации (EDSS), нейрофизиологическое исследование, включающее АСВП (межпиковый интервал 1-3, 3-5), ЗВП на ВС и ШП (анализ ЗВП проводился с идентификацией основных компонентов - при ЗВП на ВС – пик P2, при ЗВП на ШП – пик P100, как наиболее устойчивые компоненты; кроме этого измерялись латентности этих пиков, амплитуда компонентов), ССВП (интервал N9N13, интервал N13N20) и ТКМС с верхних конечностей. Запись ВП проводилась на 4-х канальном электромиографе «Нейро ИВП», для ТКМС использовался магнитный стимулятор «Нейро-МС».

Результаты исследования

При оценке состояния клинико-неврологического статуса у пациентов основной группы после лечения препаратом «Лейклагин» отмечено статистически достоверное уменьшение степени пареза с  $2,77 \pm 0,97$  до  $2,33 \pm 0,86$  ( $p=0,03$ ), координаторных нарушений с  $2,88 \pm 0,6$  до  $2,44 \pm 0,89$  ( $p=0,03$ ) и степени инвалидизации по шкале EDSS с  $5,27 \pm 1,39$  до  $4,88 \pm 1,4$  ( $p=0,008$ ). В контрольной группе статистически достоверных изменений до и после лечения по функциональным системам и шкале инвалидизации не получено.

Изменения различных модальностей ВП у пациентов, получавших препарат «Лейклагин», отражены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ВП в основной группе до и после лечения

Показатель		Справа	p	Слева	p
ЗВП шахматный паттерн пик P100	до лечения	167,7 +46,6	0,035*	152+25,5	0,966
	после лечения	147,3 +30,6*		152,3+31,5	
ЗВП вспышка света пик P2	до лечения	148,1+36,6	0,037*	150,7+46,2	0,081
	после лечения	124+16,04*		124,8+16,1	
ССВП компоненты № 9-13 верхние конечности	до лечения	3,6+0,9	0,139	4,1+0,9	0,044*
	после лечения	3,4+0,7		3,8+0,8*	
ССВП компоненты № 13-20 подкорковые отделы	до лечения	9,2+2,6	0,049*	9,5+2,4	0,014*
	после лечения	7,5+2,07*		8,2+2,4	
АСВП межпиковый интервал 1-3	до лечения	2,2+0,2	0,351	2,3+0,3	0,013*
	после лечения	2,1+0,2		2,07+0,2*	
АСВП межпиковый интервал 3-5	до лечения	2,4+0,6	0,037*	2,5+0,4	0,014*
	после лечения	2,1+0,04*		2,3+0,3*	
ТКМС верхние конечности	до лечения	13,2+3,4	0,421	15,3+5,6	0,014*
	после лечения	14,4+5,9		13,2+3,8*	

\*- p&lt;0.05

Как видно из приведенных выше данных, динамика ВП среди пациентов ОГ была положительной. Статистически достоверные позитивные изменения наблюдались после лечения по параметрам ЗВП, ССВП, АСВП и ТКМС с верхних конечностей.

В контрольной группе через 1- 2 месяца после лечения выявлена статистически достоверная положительная динамика по параметрам ТКМС; по показателям ЗВП и ССВП N9-13 отмечено нарастание степени нарушения проведения импульса по соответствующим структурам (таблица 2).

Таблица 2

## Показатели ВП контрольной группе до и после лечения

Показатель		Справа	p	Слева	p
ЗВП шахматный паттерн пик P100	до лечения	155,5 +18,2	0,047*	168,5+41,6	0,350
	после лечения	166,5 +27,9*		169,6+42,1	
ЗВП вспышка света пик P2	до лечения	150,6+26,7	0,047*	165,1+35,8	0,043*
	после лечения	159,5+28,7*		165,9+35,6*	
ССВП компоненты N 9-13 верхние конечности	до лечения	3,5+0,9	0,036*	4,4+1,2	0,170
	после лечения	3,6+0,9*		4,5+1,1	
ССВП компоненты N 13-20 подкорковые отделы	до лечения	8,9+2,4	0,049*	9,1+1,9	0,257
	после лечения	8,5+2,3*		9,5+2,1	
АСВП межпиковый интервал 1-3	до лечения	2,2+0,2	0,354	2,3+0,3	0,047*
	после лечения	2,3+0,2		2,4+0,3*	
АСВП межпиковый интервал 3-5	до лечения	2,3+0,3	0,069	2,4+0,4	0,074
	после лечения	2,4+0,3		2,4+0,3	
ТКМС верхние конечности	до лечения	14,3+3,3	0,042*	14,7+5,3	0,036*
	после лечения	16,8+4,9*		14,1+4,8*	

\*- p&lt;0.05

## Обсуждение

Вызванные потенциалы (ВП) мозга отражают функциональное состояние ЦНС, дают информацию о наличии поражения на стадии, когда клинических проявлений нет. В силу возможности многократного проведения исследования, являясь полностью неинвазивным методом, наблюдение ВП в динамике приобретает важное значение для прогнозирования течения заболевания, мониторинга функционального состояния структур мозга в процессе лечения [1].

ВП являются методом регистрации биоэлектрической активности мозга в ответ на определенную стимуляцию - слуховую, зрительную, соматосенсорную. Соматосенсорные ВП (ССВП) представляют ответ структур нервной системы на электрическую стимуляцию смешанного нерва. Современными нейрофизиологическими исследованиями установлено, что ССВП отражают проведение афферентной волны возбуждения по путям общей чувствительности, проходящим преимущественно в задних столбах спинного мозга, затем через стволовые отделы мозга и далее в кору. При анализе ССВП выделяют основные компоненты ответа, их латентность, межпиковые интервалы и амплитуды основных пиков. Комплексный анализ ССВП дает возможность оценить проведение по стволу мозга, подкорковым отделам. Так, при РС отмечается увеличение интервала N13-N20, что свидетельствует о замедлении проведения возбуждения по подкорковым отделам в результате демиелинизации. Кроме этого учитывались сохранность формы корковых пиков, а так же их амплитудные характеристики. Акустические стволовые ВП (АСВП)- отражают состояние слуховых стволовых ядер и слухового нерва. При проведении анализа результатов АСПВ проводится идентификация компонентов выделенного ответа. Особенно важна идентификация I, III, V компонентов.

Зрительные ВП (ЗВП) позволяют тестировать состояние зрительного нерва, дифференцировать функциональные и органические изменения, оценку остроты зрения, оценку состояния зрительного тракта, проводить объективную оценку зрительных нарушений и их динамику на фоне лечения. Исследуют ЗВП на вспышку света (ВС) и шахматный паттерн (ПШ).

Оценка ВП с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) позволяет достоверно оценить функцию кортикоспинального тракта на всем протяжении, дополнительные пробы при ТКМС выявляют нарушения процессов внутрикоркового возбуждения и торможения[3].

Полученные в нашем исследовании данные показывают, что динамика ВП среди пациентов ОГ, получавших препарат «Лейклагин» была положительной. Причем статистически достоверные позитивные изменения наблюдались почти по всем параметрам ВП. При клинической оценке отмечено снижение степени инвалидизации по шкалам Куртцке и EDSS в ОГ: отмечено достоверное уменьшение степени нарушений в пирамидной и координаторной системах, отмечено снижение степени инвалидизации по шкале EDSS в ОГ в среднем на 0,5 балла.

Таким образом, результаты проведенного нейрофизиологического исследования показывают, что при применении препарата «Лейклагин» у больных РС после курса терапии отмечается положительная динамика по различным модальностям ВП и так же клинико-неврологических показателей по шкалам Куртцке и EDSS.

Авторы выражают благодарность главному врачу Минского консультационно-диагностического центра Толкачёву А.В., заместителю главного врача Минского консультационно-диагностического центра Сыкало В.И. за создание благоприятных условий для проведения клинического изучения препарата «Лейклагин».

## Литература

1. Гнездецкий, В. В. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике / В. В. Гнездецкий, А. М. Шамшинова. М., Антидор, 2001. 480 с.
2. Калиниченко, Е. Н. Результаты применения препарата «Лейклагин» в лечении больных рассеянным склерозом: тез. докл. XII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство» / Е. Н. Калиниченко [и др.]. М., 2005. С. 668.
3. Команцев В. Н. Вызванные потенциалы мозга при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. -2008. - Т.VI, № 3-4.- С.35 - 40.
4. Латышева, В. Я. Эпидемиология рассеянного склероза в Республике Беларусь / В. Я. Латышева, Б. В. Смычек, О. А. Светляк // Рассеянный склероз. Медико-социальные аспекты: материалы 3 Респ. школы по неврологии для молодых специалистов. Гродно, 2004. С. 5–10.
5. Лихачев, С. А. Рассеянный склероз: диагностика и лечение / С. А. Лихачев, [и др.] // Неврология и нейрохирургия в Белоруссии. 2009. № 1. С. 18–31.
6. Недзьведь, Г. К. Современные подходы к диагностике, классификации и лечению рассеянного склероза / Г. К. Недзьведь // Медицинские новости. 2005. № 11. С. 16–22.
7. Beutler, E. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine / E. Beutler [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93, № 4. P. 1716–1720.
8. Polman, C. H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" / C. H. Polman [et al.]. Ann Neurol. 2005; 58(6):840–846.
9. Rice, G. P. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI study group / G. P. Rice, M. Filippi, G. Comi // Neurology. 2000. Vol. 54, № 5. P. 1145–1155.
10. Romine, J. S. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis / J. S. Romine [et al.] // Proc. Assoc Am. Physicians. 1999. Vol. 111, № 1. P. 35–44.